

**EKSPLORASI INHIBITOR POTENSIAL DARI TANAMAN
HERBAL INDONESIA TERHADAP DIADENOSIN
TETRAFOSFAT HIDROLASE DARI *Toxoplasma gondii*
(TgAp4AH)**

DEKI GERALDI



**DEPARTEMEN BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2022**

@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
Bogor Indonesia

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Perpustakaan IPB University



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Eksplorasi Inhibitor Potensial dari Tanaman Herbal Indonesia terhadap Diadenosin Tetrafosfat Hidrolase dari *Toxoplasma gondii* (TgAp4AH)” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2022

Deki Gerald
G84180011

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



ABSTRAK

DEKI GERALDI. Eksplorasi Inhibitor Potensial dari Tanaman Herbal Indonesia terhadap Diadenosin Tetrafosfat Hidrolase dari *Toxoplasma gondii* (*TgAp4AH*). Dibimbing oleh SURYANI, INDA SETYAWATI dan KENI VIDILASERIS.

Toksoplasmosis adalah penyakit zoonosis menular yang disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii* dan telah tersebar di seluruh dunia. Enzim Ap4AH dilaporkan telah menjadi target terapi baru dalam identifikasi inhibitor kuat, dan belum pernah dilakukan penelitian mengenai prediksi struktur enzim *TgAp4AH* dan identifikasi inhibitor potensial sebagai terapi pengobatan toksoplasmosis pada target *TgAp4AH*. Penelitian ini bertujuan melakukan prediksi struktur *TgAp4AH* dan mengeksplorasi inhibitor potensial dari tanaman herbal Indonesia. Pendekatan *deep-learning* pada AlphaFold2 digunakan sebagai program prediksi struktur *TgAp4AH* yang kemudian dilakukan identifikasi *binding-pocket* dan dilanjutkan penapisan virtual (VINA) serta penambatan molekuler (Autodock4). Sebanyak sembilan senyawa bioaktif teridentifikasi sebagai inhibitor potensial berdasarkan penapisan virtual VINA pada parameter energi ikatan (ΔG) dan konstanta disosiasi (K_d). Senyawa 8,8"-*Biskoenigine*, (-)-*Calanolide B*, dan *Artonol B* memiliki afinitas terbaik hasil penambatan molekuler Autodock4 dengan nilai energi ikatan terkecil.

Kata kunci: energi ikatan, inhibitor *TgAp4AH*, penambatan molekuler, pensejajaran, residu aktif

ABSTRACT

DEKI GERALDI. Exploration of Potential Inhibitors from Indonesian Herbal Plants against *Toxoplasma gondii* Diadenosine Tetrphosphate Hydrolase (*TgAp4AH*). Supervised by SURYANI, INDA SETYAWATI and KENI VIDILASERIS

Toxoplasmosis is an infectious zoonotic disease caused by the parasite *Toxoplasma gondii* and has spread worldwide. Ap4AH enzyme reported to be a new therapeutic target for strong inhibitors identification. No research has been carried out on the *TgAp4AH* structure prediction and identification of potential inhibitors as a therapeutic target of *TgAp4AH* for toxoplasmosis treatment. This research aims to predict the structure of *TgAp4AH* and explore potential inhibitors from Indonesian herbal plants. The deep-learning approach using AlphaFold2 is used to predict the structure of *TgAp4AH* followed by binding-pocket identification and virtual screening (VINA) and molecular docking (Autodock4) to identify potential inhibitors. Nine bioactive compounds that act as potential inhibitors as a result of virtual screening based on binding energy (ΔG) and dissociation constant (K_d) parameters. 8,8"-*Biskoenigine*, (-)-*Calanolide B*, and *Artonol B* have best affinity based on the molecular docking of Autodock4 with the smallest binding energy.

Keywords: active residue, alignment, binding energy, molecular docking, *TgAp4AH* inhibitor



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2022
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



**EKSPLORASI INHIBITOR POTENSIAL DARI TANAMAN
HERBAL INDONESIA TERHADAP DIADENOSIN
TETRAFOSFAT HIDROLASE DARI *Toxoplasma gondii*
(TgAp4AH)**

DEKI GERALDI

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana pada
Program Studi Biokimia

**DEPARTEMEN BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2022**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Skripsi:

- 1 Ukhradiya M. Safira P, S. Si, M. Si
- 2 Dr. drh. Hasim, DEA



Judul Skripsi : Eksplorasi Inhibitor Potensial dari Tanaman Herbal Indonesia terhadap Diadenosin Tetrafosfat Hidrolase dari *Toxoplasma gondii* (TgAp4AH)

Nama : Deki Geraldi
NIM : G84180011

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Dr. Suryani, SP., M.Sc

a.n. Komdik

Pembimbing 2:
Dr. Inda Setyawati, S. TP., M. Si

Pembimbing 3:
Keni Vidilaseris, PhD

Diketahui oleh

Ketua Departemen Biokimia
Dr. Syamsul Falah, S.Hut., M.Si.
NIP. 19700503 200501 1 001



Tanggal Ujian:
14 September 2022

Tanggal Lulus:

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Desember 2021 sampai bulan Juni 2022 ini ialah penambatan molekuler (*molecular docking*), dengan judul “Eksplorasi Inhibitor Potensial dari Tanaman Herbal Indonesia terhadap Diadenosin Tetrafosfat Hidrolase *Toxoplasma gondii* (TgAp4AH)”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Dr. Suryani, SP., M. Sc, Dr. Inda Setyawati, S.TP, M. Si dan Keni Vidilaseris, PhD yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pembimbing akademik, moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing. Penulis mengucapkan terima kasih juga kepada ayah dan ibu, serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada rekan satu proyek yang telah membantu penyelesaian karya ilmiah ini, yaitu Aprijal Ghiyas Setiawan, Genta Pramillean Bayu, dan Assifah Eryandini serta rekan-rekan departemen Biokimia angkatan 55 yang telah menjadi rekan selama kuliah di IPB. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada rekan seperjuangan yang telah mendukung dalam penyelesaian karya ilmiah ini, yaitu Sansan Galih dan Ghea Raihan Kamal.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2022

Deki Gerald



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	ii
DAFTAR GAMBAR	ii
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	2
1.5 Hipotesis	2
II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 <i>Toxoplasma gondii</i>	3
2.2 Diadenosin Tetrafosfat Hidrolase (Ap4AH)	5
2.3 Prediksi Struktur Protein melalui Pendekatan <i>Deep-Learning</i>	6
2.4 Penambatan Molekuler	8
2.5 Homologi Protein	9
2.6 <i>Binding-Pocket</i>	9
2.7 Asam Amino Terkonservasi	10
III METODE	11
3.1 Waktu dan Tempat	11
3.2 Alat dan Bahan	11
3.3 Prosedur Kerja	11
IV HASIL	14
4.1 Homologi <i>TgAp4AH</i>	14
4.2 Struktur <i>TgAp4AH</i> dan Hasil Validasinya	14
4.3 <i>Binding-Pocket</i> dari <i>TgAp4AH</i>	16
4.4 Residu Terkonservasi pada <i>Binding-Pocket TgAp4AH</i>	17
4.5 Hasil Penapisan Virtual dan Evaluasi Penambatan Molekuler	19
4.6 Bioavailabilitas Ligan Herbal	22
4.7 Pose Ligan dan Interaksi Ligan-Reseptor	22
V PEMBAHASAN	26
5.1 Homologi <i>TgAp4AH</i>	26
5.2 Struktur <i>TgAp4AH</i> dan Hasil Validasinya	26
5.3 <i>Binding-Pocket</i> dari <i>TgAp4AH</i>	27
5.4 Residu Terkonservasi pada <i>Binding-Pocket TgAp4AH</i>	27
5.5 Hasil Penapisan Virtual dan Evaluasi Penambatan Molekuler	28
5.6 Bioavailabilitas Ligan Herbal	29
5.7 Pose Ligan dan Interaksi Ligan-Reseptor	30
VI SIMPULAN DAN SARAN	32
6.1 Simpulan	32
6.2 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
RIWAYAT HIDUP	41

DAFTAR TABEL

1	Hasil analisis homologi terhadap proteom manusia	14
2	Hasil analisis <i>binding-pocket</i> TgAp4AH	17
3	Hasil penapisan virtual VINA dan penambatan molekuler Autodock4	20
4	Hasil uji Lipinski sembilan senyawa terbaik hasil penapisan virtual	22

DAFTAR GAMBAR

1	Siklus hidup dan penularan <i>Toxoplasma gondii</i>	5
2	Peran Ap4A hidrolase pada regulasi transkripsi	6
3	Model arsitektur AlphaFold2	7
4	Struktur 3D TgAp4AH hasil prediksi AlphaFold2 berdasarkan pLDDT	15
5	Validasi struktur TgAp4AH pada laman ERRAT	15
6	Plot Ramachandran TgAp4AH pada program RAMPAGE	16
7	<i>Pocket 1</i> TgAp4AH yang potensial untuk penargetan ligan	17
8	<i>Pocket 1</i> TgAp4AH dengan tingkat konservatif	18
9	Residu aktif TgAp4AH dengan tingkat konservatif	18
10	Residu aktif TgAp4AH hasil pensejajaran dengan PfAp4AH	18
11	Residu aktif TgAp4AH hasil pensejajaran dengan HsAp4AH	19
12	Pose pensejajaran Ap4A dan interaksinya	23
13	Pose pensejajaran <i>Biskoenigine</i> dan interaksinya dengan TgAp4AH	24
14	Pose pensejajaran <i>Calanolide B</i> dan interaksinya dengan TgAp4AH	24
15	Pose pensejajaran <i>Artonol B</i> dan interaksinya dengan TgAp4AH	25
16	Pose pensejajaran <i>Murrayazoline</i> dan interaksinya dengan TgAp4AH	25